PCT

WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/34824 A2 A61K 39/00 (43) Internationales 15. Juli 1999 (15.07.99) Veröffentlichungsdatum:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/03819

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. Dezember 1998

(30.12.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 58 400.4

DE 30. Dezember 1997 (30.12.97)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KARSTEN, Uwe [DE/DE]; Oderbruchstrasse 29, D-10407 Berlin (DE). HANISCH, Franz-Georg [DE/DE]; Graf-Gessler-Strasse 6, D-50679 Köln (DE). PAULSEN, Hans [DE/DE]; Hinsbeker Berg 11, D-22399 Hamburg (DE).
- (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC. NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: TUMOUR VACCINES FOR MUC1-POSITIVE CARCINOMAS
- (54) Bezeichnung: TUMORVAKZINE FÜR MUC1-POSITIVE KARZINOME

(57) Abstract

The invention relates to vaccines which are based on the molecular structure of human epithelial mucin, MUC1, for combating tumour cells which have remained in the body after surgery or another type of primary therapy (minimal residual disease). Said vaccines are characterised in that they carry O-glycosidically bonded a-N-acetylgalactosamine (GalNAc) or short-chained oligosaccharides on the threonine of the immunodominant region (amino acid sequence PDTRPAP). The inventive vaccines can be used in principle for all MUC1-positive carcinomas.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Vakzinen auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins, MUC1, zur Bekämpfung der nach chirurgischer Behandlung oder nach einer anderen primären Therapie noch im Körper verbliebenen Tumorzellen ("minimal residual disease"). Ihre Besonderheit besteht darin, daß sie am Threonin der immundominanten Region (Aminosäuresequenz: PDTRPAP) O-glykosidisch gebundenes a-N-Acetylgalactosamin (GalNAc) oder kurzkettige Oligosaccharide tragen. Die vorgeschlagenen Vakzinen sind bei allen MUC1-positiven Karzinomen prinzipiell anwendbar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ВJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Tumorvakzine für MUC1-positive Karzinome

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neuartige Tumorvakzinen auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins (MUC1). Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Immuntherapie von Karzinomen.

Glykoproteine \mathtt{mit} sind Muzine Epitheliale Aminosäuresequenzen und einem hohen Kohlenhydratanteil, teils membrangebunden sind, teils sezerniert werden und auf vielen Drüsenepithelien vorkommen. Das am besten bekannte epitheliale Muzin ist das membrangebundene MUC1, auch als PEM, PUM, EMA, MAM-6, PAS-O oder Episialin beschrieben (Finn, O., et al., Immunol.Reviews 145:61, 1995), dessen extrazellulärer Teil aus einer variablen Anzahl sich wiederholender Einheiten aus 20 Aminosäuren besteht, den sogenannten "Tandem-Repeats". Das MUC1 ist an sich kein tumorspezifisches Molekül; seine Eignung als Tumorantigen beruht darauf, daß sein Kohlenhydratanteil bei Tumoren qualitativ und quantitativ verändert ist (Burchell, J., und Taylor-Papadimitriou, J., Epith. Cell Biol. 2:155, Dabei treten neue Epitope auf, die vom Immunsystem (humorale und zelluläre Abwehr) wahrgenommen werden.

operativer Entfernung Primärtumors (bzw. nach des Nach muß der Regel oder Chemotherapie) in davon ausgegangen werden, daß noch Tumorzellen im Körper verbleiben ("minimal residual disease"). Diese Tumorzellen, die eine durch verschiedene darstellen, werden potentielle Gefahr körpereigene Mechanismen bekämpft, deren Wirksamkeit durch eine adjuvante Immuntherapie verstärkt werden kann. Die effektivste Vakzinierung. ist die Immuntherapie adiuvante Voraussetzungen sind hierfür erforderlich: erstens, daß ein geeignetes Zielantigen (Epitop) auf den Tumorzellen vorhanden ist, und zweitens, daß es gelingt, eine möglichst stark immunogene, vorzugsweise synthetische Form einer Vakzine herzustellen.

Nicht-glykosylierte Oligo-Repeat-Peptide des MUC1 stellen ein geeignetes Zielantigen bei einer Reihe häufiger Karzinome dar (Apostolopoulos, V., und McKenzie, I.F.C., Crit.Rev.Immunol. 14:293, 1994). Die immundominante Region des MUC1 ist das Motiv PDTRPAP, das auf jedem Tandem-Repeat vorhanden ist. Bisherige Versuche, eine Vakzine auf der Basis eines einzelnen Tandem-Repeats zu entwickeln, waren jedoch nicht erfolgreich. Nach dem bisherigen Stand des Wissens ist für das Zustandekommen der immunogenen Konformation des Peptids eine Mindestlänge des Peptids erforderlich, die erst bei 3-5 Tandem-Repeats erreicht wird (Fontenot, J.D., et al., J.Biomol.Struct.Dyn. 13:245, 1995).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf der Basis der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Mucins MUC1 eine Tumorvakzine zu entwickeln, die insbesondere zur Bekämpfung von nach anderen Therapien im Körper noch verbliebenen Tumorzellen geeignet ist.

immunologischen Untersuchung synthetischer Bei der Glykopeptide, die einem Tandem-Repeat des MUC1 entsprechen, überraschend gefunden, daß die Glykosylierung Threonins innerhalb der immundominanten Region PDTRPAP mit α -GalNAc die Antigenität signifikant erhöht. Bisher war davon ausgegangen worden, daß diese Position bei nativem MUC1 nicht glykosyliert ist. Zu dieser Schlußfolgerung hatten die Annahme, daß eine Glykosylierung die Erkennung von Peptidepitopen in der Ergebnisse sowie von in-vitrobehindert, Glykosylierungsversuchen (Stadie, T., et al., Eur.J.Biochem. 229: 140(1995)) geführt. Neueste Untersuchungen (Müller,S., et al., J.Biol.Chem. 272:24780, 1997) zeigen allerdings, daß das Threonin im PDTRPAP-Motiv in vivo sehr wohl glykosyliert sein kann. Aus den genannten neuen Ergebnissen wird geschlossen, daß Zusammenhang damit Antigenität (und im Immunogenität) des MUC1-Tandem-Repeats durch Glykosylierung des PDTRPAP-Motiv mittels GalNAc oder einem Thr kurzen Oligosaccharid erheblich erhöht wird. Dadurch wird immunogene Konformation der immundominanten Region bereits von einem einzelnen Tandem-Repeat erreicht. Die Antigenität des glykosylierten PDTRPAP-Motivs in einem Monorepeat übertrifft sogar die des oligomeren, nicht glykosylierten Peptids.

Auf der Basis dieser Entdeckung wird vorgeschlagen, Tumorvakzinen verschiedener Molekülgrößen zu entwickeln, die am Thr des PDTRPAP-Motivs durch GalNAc oder ein geeignetes kurzkettiges Oligosaccharid glykosyliert sind. Die Aufgabe der Erfindung wird gemäß Anspruch 1 gelöst, die Unteransprüche sind Vorzugsvarianten.

Die Erfindung soll nachstehend durch ein Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Beispiel 1

Antigenität von synthetischen, MUC1-abgeleiteten Glykopeptiden

Im folgenden wird die Bindung von monoklonalen Antikörpern gegen das immundominante Motiv PDTRPAP des epithelialen Muzins (MUC1) an synthetische Glykopeptide dieses Muzins mit einer Länge von 20 bzw. 21 Aminosäuren in einem Festphasen-Immunoassay (ELISA) untersucht. Die Glykopeptide mit Bezeichnungen A1 bis A12 sind in Tabelle 1 aufgeführt. entsprechen einem überlappenden Tandem-Repeat des MUC1 und enthalten 5 potentielle Glykosylierungsstellen (3x Thr, Ser); A1-A9 enthalten ein zusätzliches Ala. Die Glykopeptide Position der Zahl und unterscheiden sich in Glykosylierungsstellen (siehe Tabelle 1). A1-A9 tragen als Glykane das Thomsen-Friedenreich-Antigen (TF) B-D-Gal(1-3)a-D-GalNAc-O-R, während All und Al2 lediglich a-D-GalNAc-O-R (das Tn-Antigen) tragen. Die benutzten Antikörper sind: A76-A/C7 (Maus, IgG1, Epitop: APDTRPAP) und MF06 (Maus, IgG1, Epitop Rye, P.D., Price, M.R., eds., ISOBM DTRPAP) (siehe: International Workshop on Monoclonal Antibodies against MUC1, Tumor Biol. 19, Suppl.1, 1998).

Tabelle 1: Synthetische Glykopeptide; das Peptid entspricht der Grundstruktur des epithelialen Muzins (MUC1). Die immundominante Region ist unterstrichen.

A: Glykosylierung mit TF:

A--H--G--V--T--S--A--P--D--T--R--P--A--P--G--S--T--A--P--P--A 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 3 4 5 6 7 8 9 Peptid # Glykosyliert in Position:

5 Al **A2** 10 **A**3 17 **A4** 6 Α5 16 5, 17 .A6 5, 16, 17 Α7 5, 6, 16, 17 **A8** 5, 6, 10, 16, 17

B: Glykosylierung mit Tn:

H--G--V-T-S--A--P--D--T--R--P--A--P--G--S--T--A--P--P--A3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 Peptid # Glykosyliert in Position:

A11 5, 17 5, 6, 10, 16, 17 A12

Α9

Die Ergebnisse zeigen, daß die in Position 10 glykosylierten Peptide mit den beiden im Beispiel gezeigten Antikörpern signifikant stärker binden als Peptide, die an dieser Stelle nicht glykosyliert sind. Glykosylierungen an anderen Positionen durch Einfluß. Substitution Tn oder ohne demonstrierte diesem Beispiel gleichwertig. Das in Bindungsverhalten wird von anderen MUC1-Antikörpern geteilt; es gibt aber auch Ausnahmen. Die deutlich erhöhte Antigenität der in Position 10 glykosylierten Peptide läßt sich auch Inhibitionsversuchen zeigen.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Glykosylierung der immundominanten Region des MUC1-Peptids mittels Tn oder TF die Antigenität signifikant erhöht.

Patentansprüche

- 1. Tumorvakzine, enthaltend vom menschlichen epithelialen Muzin MUC1 abgeleitete synthetische Peptide unterschiedlicher Länge, die am Threonin der enthaltenen immundominanten Regionen PDTRPAP glykosyliert sind.
- 2. Tumorvakzine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die synthetischen Peptide eine Länge von > 20, vorzugsweise von 40-120 Aminosäuren, haben.
- 3. Tumorvakzine nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch Monosaccharide erfolgt.
- 4. Tumorvakzine nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch α N-Acetylgalactosamin (GalNAc)erfolgt.
- 5. Tumorvakzine nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch kurzkettige Oligosaccharide erfolgt.
- 6 Tumorvakzine nach Anspruch 1 bis 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch das Disaccharid Galß-1,3-GalNAc α erfolgt.
- 7. Verwendung der Tumorvakzine nach Anspruch 1 bis 6 zur Bekämpfung von Tumorzellen aus Mamma-, colorectalen oder Pankreas-karzinomen im Sinne einer aktiven spezifischen Immunisierung.

Bindung des anti-MUC1-Antikörpers A76-A/C7 an die Glykopeptide A1-A9 und A11-A12.

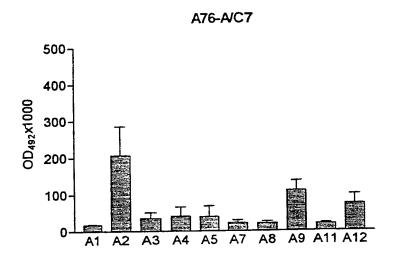


Abb.1:

Bindung des anti-MUC1-Antikörpers MF06 an die Glykopeptide Al-A9 und Al1-Al2.

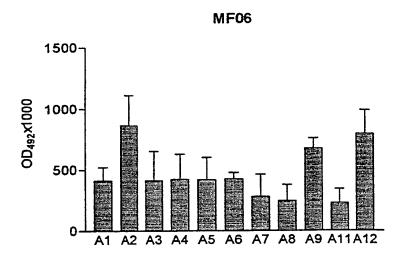


Abb.2:

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶:

A61K 39/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

15. Juli 1999 (15.07.99)

WO 99/34824

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE98/03819

A3

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. Dezember 1998 (30.12.98) (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

197 58 400.4

30. Dezember 1997 (30.12.97)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KARSTEN, Uwe [DE/DE]; Oderbruchstrasse 29, D-10407 Berlin (DE). HANISCH, Franz-Georg [DE/DE]; Graf-Gessler-Strasse 6, D-50679 Köln (DE). PAULSEN, Hans [DE/DE]; Hinsbeker Berg 11, D-22399 Hamburg (DE).
- (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-14. Oktober 1999 (14.10.99) richts:

- (54) Title: TUMOUR VACCINES FOR MUC1-POSITIVE CARCINOMAS
- (54) Bezeichnung: TUMORVAKZINE FÜR MUC1-POSITIVE KARZINOME

(57) Abstract

The invention relates to vaccines which are based on the molecular structure of human epithelial mucin, MUC1, for combating tumour cells which have remained in the body after surgery or another type of primary therapy (minimal residual disease). Said vaccines are characterised in that they carry O-glycosidically bonded a-N-acetylgalactosamine (GalNAc) or short-chained oligosaccharides on the threonine of the immunodominant region (amino acid sequence PDTRPAP). The inventive vaccines can be used in principle for all MUC1-positive carcinomas.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Vakzinen auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins, MUC1, zur Bekämpfung der nach chirurgischer Behandlung oder nach einer anderen primären Therapie noch im Körper verbliebenen Tumorzellen ("minimal residual disease"). Ihre Besonderheit besteht darin, daß sie am Threonin der immundominanten Region (Aminosäuresequenz: PDTRPAP) O-glykosidisch gebundenes a-N-Acetylgalactosamin (GalNAc) oder kurzkettige Oligosaccharide tragen. Die vorgeschlagenen Vakzinen sind bei allen MUCI-positiven Karzinomen prinzipiell anwendbar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estiand	LR	Liberia	SG	Singapur		

Ir. .ational Application No PCT/DE 98/03819

A. CLASSIF IPC 6	A61K39/00		
	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	on and IPC	
B. FIELDS	cumentation searched (classification system followed by classification	symbols)	
IPC 6	C07K		
	on searched other than minimum documentation to the extent that suc	h documents are included in the fields se	arched
Documentati	on searched other than minimum documentation to the extent that 300.		
Electronic da	ata base consulted during the international search (name of data base	and, where practical, search terms used	
C DOCUME	NTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relev	ant passages	Relevant to claim No.
Х	F-Y. DUPRADEAU ET AL.: "Solid-pha	ıse	1-7
	<pre>synthesis and immunoreactivity of penta-0-(N-acetyl-alpha-D-galactos</pre>	aminvl)-	
	MUC1 eicosapeptide, a glycosylated	counter	
	part of the highly immunogenic tar	ndem	
	repeat sequence of carcinoma-assoc	ciated	
	MUCIN."	CTTERS	
	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY L vol. 4, no. 15, 1994, pages 1813-1	1818.	
	VOT. 4, No. 15, 1994, pages 1818 XP002112481	,	
l	Oxford, Grossbritannien		
ļ	the whole document		
		,	
		/	
X Fur	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.
° Special c	ategories of cited documents :	T" later document published after the int	emational filing date
"A" docum	ent defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict wit cited to understand the principle or t	neory underlying the
	dered to be of particular relevance document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the	claimed invention
filing	date ent which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the d "Y" document of particular relevance; the	ocument is taken alone
"O" docum	n is cited to establish the publication date of a location on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvi	nventive step when the nore other such docu-
"P" docum	and a thinked agins to the international filling date but	in the art. "&" document member of the same pater	nt family
Date of the	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international s	earch report
	18 August 1999	01/09/1999	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Nooij, F	

In. ational Application No PCT/DE 98/03819

		<u></u>
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	_
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. TAYLOR-PAPADIMITRIOU ET AL.: "Exploiting altered glycosylation patterns in cancer: progress and challenges in diagnosis and therapy." TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, vol. 12, June 1994 (1994-06), pages 227-233, XP002075467 Amsterdam, Niederlande table 1 figure 1	1-7
X	WO 88 05054 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 14 July 1988 (1988-07-14) claims	1-7
X	WO 90 05142 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 17 May 1990 (1990-05-17) the whole document	1-7
Α	M. PRICE ET AL.: "Summary report on the ISOBM TD-4 workshop: Analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin." TUMOR BIOLOGY, vol. 19, no. suppl. 1, December 1997 (1997-12), pages 1-20, XP002112482 Basel, Switzerland the whole document	1-7
Α	D. SPENCER ET AL.: "Effect of glycosylation of a synthetic MUC1 mucin-core-related peptide on recognition by anti-mucin antibodies." CANCER LETTERS, vol. 100, no. 1-2, 27 February 1996 (1996-02-27), pages 11-15, XP002112483 Shannon, Irland abstract figure 1	1-7
A	S. GOLETZ ET AL.: "A sequencing strategy for the localization of O-glycosylation sites of MUC1 tandem repeats by PSD-MALDI mass spectrometry." GLYCOBIOLOGY, vol. 7, no. 7, October 1997 (1997-10), pages 881-896, XP002112484 Oxford, Great Britain abstract	1-7

In ational Application No
PCT/DE 98/03819

		<u> </u>	
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		
A	X. LIU ET AL.: "Structurally defined synthetic cancer vaccines: analysis of structure, glycosylation and recognition of cancer associated mucin, MUC-1 derived peptides." GLYCOCONJUGATE JOURNAL, vol. 12, no. 5, October 1995 (1995-10), pages 607-617, XP002112485 London, Great Britain abstract table 1		1-7
P,X	U. KARSTEN ET AL.: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation." CANCER RESEARCH, vol. 58, no. 12, 15 June 1998 (1998-06-15), pages 2541-2549, XP002112486 Baltimore, MD, VSA the whole document		1-7

international application No.
PCT/DE 98/03819

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X	Claims Nos.: 7 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although claim 7 relates to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Int	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remai	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (communion of first sheet (1)) (July 1992)

Information on patent family members

In' Itional Application No
PCT/DE 98/03819

Patent document cited in search report		Publication date	į į	Patent family member(s)	Publication date	
WO 8805054	A	14-07-1988	AT	160361 T	15-12-1997	
NO 0000004	••	2, 0, 1000	AU	1103988 A	27-07-1988	
			CA	1339204 A	05-08-1997	
			DE	3856072 D	02-01-1998	
			DE	3856072 T	12-03-1998	
		•	EP	0341252 A	15-11-1989	
			EP	0823438 A	11-02-1998	
			JP	10276773 A	20-10-1998	
			JP	2501828 T	21-06-1990	
			US	5683674 A	04-11-1997	
WO 9005142	Α	17-05-1990	EP	0442926 A	28-08-1991	
MO 3002142	Л	1, 05 1550	JΡ	4501719 T	26-03-1992	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

In. stionales Aktenzeichen PCT/DE 98/03819

A. KLASSII IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K39/00		
		filipation upd dor IPK	
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	ilikation und dei 1710	
	RCHIERTE GEBIETE ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole	·)	
IPK 6	C07K		
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	eit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	me der Datenbank und evtl. verwendete S	Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	F-Y. DUPRADEAU ET AL.: "Solid-pha synthesis and immunoreactivity of penta-O-(N-acetyl-alpha-D-galactor MUC1 eicosapeptide, a glycosylated part of the highly immunogenic tar repeat sequence of carcinoma-assoc mucin." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 4, Nr. 15, 1994, Seiten 1813- XP002112481 Oxford, Grossbritannien das ganze Dokument	saminyl)- d counter ndem ciated LETTERS,	1-7
	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
° Besonder "A" Veröffe aber i "E" älteres Anme "L" Veröffe soriei ander soil o ausge "O" Veröffe eine i "P" Veröffe	re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie efführt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	T" Spätere Veröffentlichung, die nach der oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nit Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bede kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung m Veröffentlichung er dieser Varbindung für einen Fachman "å" Veröffentlichung, die Mitglied derselbe Absendedatum des internationalen R	It worden ist und mit der ir zum Verständnis des der soder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindung ichtung nicht als neu oder auf achtet werden utung; die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet it einer oder mehreren anderen n Verbindung gebracht wird und in naheliegend ist in Patentfamilie ist
1	18. August 1999	01/09/1999	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Nooij, F	

int utionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/03819

	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	Code Assertish No
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. TAYLOR-PAPADIMITRIOU ET AL.: "Exploiting altered glycosylation patterns in cancer: progress and challenges in diagnosis and therapy." TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, Bd. 12, Juni 1994 (1994-06), Seiten 227-233, XP002075467 Amsterdam, Niederlande Tabelle 1 Abbildung 1	1-7
X	WO 88 05054 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 14. Juli 1988 (1988-07-14) Ansprüche	1-7
X	WO 90 05142 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 17. Mai 1990 (1990-05-17) das ganze Dokument	1-7
Α	M. PRICE ET AL.: "Summary report on the ISOBM TD-4 workshop: Analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin." TUMOR BIOLOGY, Bd. 19, Nr. suppl. 1, Dezember 1997 (1997-12), Seiten 1-20, XP002112482 Basel, Schweiz das ganze Dokument	1-7
Α	D. SPENCER ET AL.: "Effect of glycosylation of a synthetic MUC1 mucin-core-related peptide on recognition by anti-mucin antibodies." CANCER LETTERS, Bd. 100, Nr. 1-2, 27. Februar 1996 (1996-02-27), Seiten 11-15, XP002112483 Shannon, Irland Zusammenfassung Abbildung 1	1-7
Α	S. GOLETZ ET AL.: "A sequencing strategy for the localization of O-glycosylation sites of MUC1 tandem repeats by PSD-MALDI mass spectrometry." GLYCOBIOLOGY, Bd. 7, Nr. 7, Oktober 1997 (1997-10), Seiten 881-896, XP002112484 Oxford, Grossbritannien Zusammenfassung	1-7

In ationales Aktenzeichen
PCT/DE 98/03819

		PCT/DE 98	703819
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	X. LIU ET AL.: "Structurally defined synthetic cancer vaccines: analysis of structure, glycosylation and recognition of cancer associated mucin, MUC-1 derived peptides." GLYCOCONJUGATE JOURNAL, Bd. 12, Nr. 5, Oktober 1995 (1995-10), Seiten 607-617, XP002112485 London, Grossbritannien Zusammenfassung Tabelle 1		1-7
P,X	U. KARSTEN ET AL.: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation." CANCER RESEARCH, Bd. 58, Nr. 12, 15. Juni 1998 (1998-06-15), Seiten 2541-2549, XP002112486 Baltimore, MD, VSA das ganze Dokument		1-7

internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/03819

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. X Ansprüche Nr. 7 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Bemerkung: Obwohl der Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ir. utionales Aktenzeichen
PCT/DE 98/03819

im Recherchenberich angeführtes Patentdokur		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8805054	A	14-07-1988	AT AU CA DE DE EP JP JP US	160361 T 1103988 A 1339204 A 3856072 D 3856072 T 0341252 A 0823438 A 10276773 A 2501828 T 5683674 A	15-12-1997 27-07-1988 05-08-1997 02-01-1998 12-03-1998 15-11-1989 11-02-1998 20-10-1998 21-06-1990 04-11-1997
WO 9005142	Α	17-05-1990	EP JP	0442926 A 4501719 T	28-08-1991 26-03-1992

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentiamilie)(Juli 1992)